

## Синтез 5-ацетилзамещенных пиримидин-2-иминов / аминов

Соловьев П.А.,\* Шуталев А.Д.

Московская государственная академия тонкой химической технологии им. М.В. Ломоносова, проспект Вернадского, 86, Москва 119571. Факс: (495)936-8909; тел: (495)936-8910; E-mail: paulnighti@gmail.com

Осуществлен синтез 5-ацетил-6-метил-4-фенил-2-цианимино-1,2,3,4-тетрагидропиримидина реакцией N-[(тозил)(фенил)метил]-N'-цианогуанидина с ацетилацетоном в присутствии гидрида натрия с последующей кислотнo катализируемой дегидратацией полученного 4-гидроксигексагидропиримидин-2-имина. Изучена окислительная ароматизация синтезированного тетрагидропиримидина под действием диоксида марганца. Показано, что в зависимости от температуры реакции ее продуктами являются либо 5-ацетил-2-карбамоиламино-4-метил-6-фенилпиримидин, либо 5-ацетил-4-метил-6-фенилпиримидин-2-амин, либо их смеси.

## Введение

Пиримидин-2-амины и таутомерные им 1,2-дигидропиримидин-2-имины, благодаря наличию надежных методов их получения, являются давно известным и хорошо изученным классом гетероциклических соединений<sup>1,2</sup>. В то же время их 5-ацилзамещенные аналоги исследованы в значительно меньшей степени. Следует отметить, что последние соединения представляют значительный интерес в связи с тем, что недавно из морских губок были выделены алкалоиды, содержащие указанный структурный фрагмент и обладающие разнообразной биологической активностью<sup>3,4</sup>. Кроме этого высокая биологическая активность была обнаружена в ряду синтетических представителей 5-ацилпиримидин-2-аминов и 5-ацил-1,2-дигидропиримидин-2-иминов<sup>5-7</sup>. Известными методами синтеза указанных соединений являются конденсация (C-C + N-C-N)-типа<sup>5,6,8,9</sup>, реакция 1,2-дигидропиримидин-2-онов с аминами<sup>10</sup>, а также окислительная ароматизация 1,4-дигидропиримидин-2-аминов<sup>11</sup>. В последнем методе в качестве окислителя использовался трет-БуООН в присутствии CuCl<sub>2</sub>. Поиск новых более эффективных окислителей для ароматизации 5-ацил-1,4-дигидропиримидин-2-аминов или их таутомеров представляется весьма целесообразным. Среди большого количества возможных окислителей особое место занимает диоксид марганца, который сочетает в себе достаточную активность с высокой селективностью<sup>12,13</sup>. Ранее этот окислитель уже использовался для ароматизации 1,4-дигидропиримидин-2-аминов, не содержащих электроноакцепторных заместителей в пятом положении<sup>9</sup>. В настоящей работе описывается синтез 5-ацетил-6-метил-4-фенил-2-цианимино-1,2,3,4-тетрагидропиримидина (**1**) и его окислительная ароматизация под действием диоксида марганца.

## Результаты и обсуждение

Ранее нами был разработан удобный общий метод получения 5-ацил-1,2,3,4-тетрагидропиримидин-2-онов(тионов), основанный на реакции α-тозилзамещенных N-алкил(тио)мочевин с енолятами 1,3-дикарбонильных соединений с последующей

дегидратацией образующихся 5-ацил-4-гидроксигексагидропиримидин-2-онов(тионов)<sup>14,15</sup>. Аналогичный подход мы использовали в настоящей работе для синтеза пиримидина **1**.

В качестве исходного соединения служил N-[(тозил)(фенил)метил]-N'-цианогуанидин (**2**). Это соединение было получено трехкомпонентной конденсацией цианогуанидина (**3**) с бензальдегидом и п-толуолсульфиновой кислотой (**4**) в воде при комнатной температуре (схема 1).

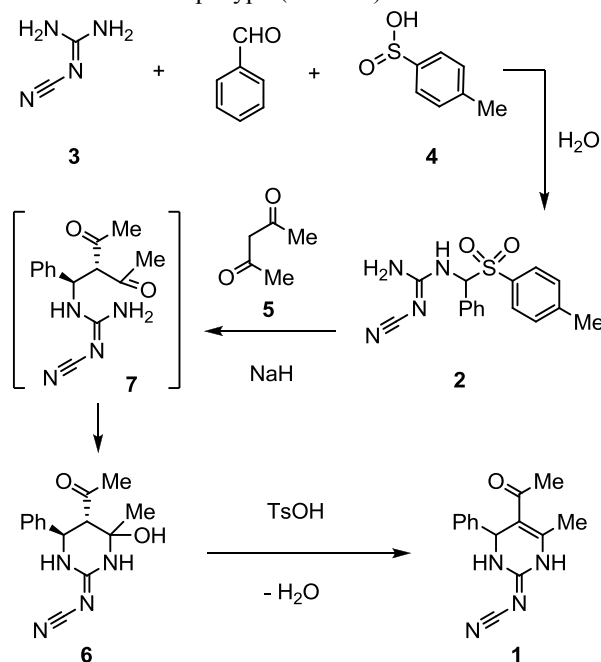


Схема 1

Следует отметить, что, в отличие от ранее описанной нами реакции цианогуанидина с алифатическими альдегидами и сульфиновой кислотой **4** (вода, 20 °С, 2-4 сут), где выходы спектрально чистых продуктов конденсации составляли 63-94 %<sup>16</sup>, реакция цианогуанидина с бензальдегидом и кислотой **4** протекала значительно медленнее и не доходила до конца. Выделенный из реакционной смеси через 7 сут продукт согласно данным <sup>1</sup>H ЯМР спектроскопии представлял собой смесь гуанидина **2** и сульфиновой кислоты **4** в соотношении 49:51. Попытки увеличить выход и чистоту соединения **2** путем проведения конденсации

в воде при более высокой температуре (65 °С) или в других растворителях (ацетонитрил, этилацетат, уксусная кислота, муравьиная кислота) при комнатной температуре к успеху не привели. Промывкой полученной смеси гуанидина **2** и кислоты **4** насыщенным водным раствором  $\text{NaHCO}_3$  нам удалось получить соединение **2** в спектрально чистом виде с выходом 28 %.

Нами показано, что реакция соединения **2** с натриевым енолятом ацетилацетона, генерированным обработкой ацетилацетона (**5**) гидридом натрия в безводном ацетонитриле, при комнатной температуре в течение 7.5 ч с выходом 84 % приводит к образованию 4-гидроксигексагидропиримидин-2-имина **6** в виде смеси двух диастереомеров в соотношении 92:8. Следует отметить, что согласно данным  $^1\text{H}$  ЯМР спектроскопии оба изомера имеют одинаковую относительную конфигурацию хиральных атомов C-5 и C-6 и в растворе в  $\text{DMSO}-d_6$  находятся в конформации с экваториальным расположением заместителей при этих атомах ( $J_{5-\text{H},6-\text{H}}$  составляет 12.0 и 10.8 Гц для главного и минорного изомеров соответственно). Очевидно, что эти изомеры отличаются конфигурацией лишь хирального атома C-4. Таким образом, можно сделать заключение, что замещение тозилльной группы в сульфоне **2** под действием енолята ацетилацетона протекает с полной диастереоселективностью. Полученный при этом продукт гуанидиноалкилирования **7** в результате самопроизвольной гетероциклизации далее превращается в смесь диастереомеров соединения **6**.

Гидроксипиримидин **6** легко подвергается дегидратации при кипячении в ацетонитриле в течение 1.25 ч в присутствии *p*-толуолсульфокислоты (0.1 эквивалента) с образованием тетрагидропиримидина **1** с выходом 91 %.

Окислительную ароматизацию пиримидина **1** мы проводили под действием десятикратного мольного избытка  $\text{MnO}_2$  при кипячении в различных растворителях (схема 2).

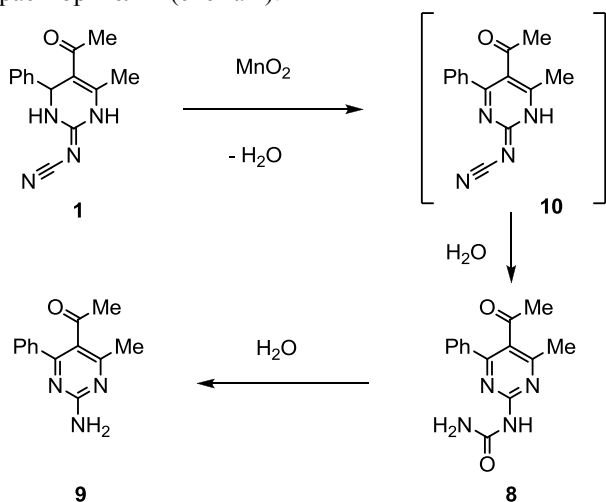


Схема 2

Нами обнаружено, что результат реакции зависит от температуры кипения использованного растворителя (табл. 1).

Табл. 1. Окислительная ароматизация тетрагидропиримидина **1** под действием  $\text{MnO}_2$ <sup>a</sup>

№	Растворитель	Температура реакции, °С	Время реакции, ч	Соотношение <b>8:9</b> <sup>b</sup>	Выход <b>8</b> или <b>9</b> , %
1	ацетон	56	20	100:0	73
2	ацетонитрил	78	26	100:0	56
3	<i>n</i> -ксилол	144	26	0:100	46
4	толуол	115	7	78:22	-
5	толуол	115	15	59:41	-
6	толуол	115	47	18:82	-

<sup>a</sup> 10 эквив.; <sup>b</sup> По данным спектроскопии ЯМР  $^1\text{H}$ .

Так, при кипячении смеси пиримидина **1** и  $\text{MnO}_2$  в ацетоне в течение 20 ч или в ацетонитриле в течение 26 ч образуется N-карбамоилзамещенный пиримидин-2-амин **8** с выходами 73 и 56 % соответственно. При использовании в качестве растворителя *p*-ксилола (кипение, 26 ч) единственным продуктом реакции является пиримидин-2-амин **9** (выход 46 %). Наконец, кипячение смеси пиримидина **1** и  $\text{MnO}_2$  в толуоле приводит к образованию смеси пиримидинов **8** и **9**, соотношение между которыми зависит от времени реакции (см. табл. 1). Следует отметить, что во всех случаях среди выделенных продуктов реакции отсутствовал ожидаемый N-цианозамещенный 1,2-дигидропиримидин-2-имин **10**.

Полученные результаты можно объяснить, по-видимому, гидратацией цианогруппы в первоначально образующемся при ароматизации пиримидине **10** в присутствии  $\text{MnO}_2$  под действием воды, выделяющейся в ходе окисления, и воды, присутствующей в  $\text{MnO}_2$ . Гидролиз уреидного фрагмента в получающемся при этом соединении **8** с последующим декарбоксилированием приводит к пиримидину **9**. Не исключена, однако, возможность образования соединения **8** в результате первоначальной гидратации цианогруппы тетрагидропиримидина **1** с последующим окислением полученного N-карбамоил-1,2,3,4-тетрагидропиримидин-2-имина. Следует отметить, что в литературе описано использование диоксида марганца в качестве катализатора гидратации нитрилов<sup>17</sup>.

Строение синтезированных соединений **1**, **2**, **6**, **8-9** установлено методами ИК, ЯМР  $^1\text{H}$  и  $^{13}\text{C}$  спектроскопии. Важной особенностью строения этих соединений, которые содержат несимметрично дизамещенный (в соединениях **2** и **9**) или тризамещенный (в соединениях **1**, **6** и **8**) гуанидиновый фрагмент, является возможность существования каждого из них в трех amino-иминных таутомерных формах. На основании квантово-химических расчетов полуэмпирическими методами AM1 и PM3 в программе WinMopac (ver. 7.2) и методом PM6 в программе Mopac2007 нами сделано заключение, что тетрагидропиримидин **1** и гексагидропиримидин **6** существуют предпочтительно в виде таутомера с экзоциклической иминогруппой, а ароматические пиримидины **8**, **9** – в виде таутомера с экзоциклической аминогруппой. Этот вывод хорошо согласуется с литературными данными о положении указанного

таутомерного равновесия в родственных системах<sup>18,19</sup>.

Таким образом, в результате проделанной работы нами предложен новый метод синтеза 5-ацилзамещенных пиримидин-2-аминов, включающий получение 5-ацил-2-цианимино-1,2,3,4-тетрагидропиримидинов с их последующей окислительной ароматизацией под действием диоксида марганца.

### Экспериментальная часть

ИК спектры синтезированных соединений записывали на Фурье-спектрофотометре Bruker Equinox 55/S в виде суспензий в вазелиновом масле. Спектры ЯМР <sup>1</sup>H и <sup>13</sup>C регистрировали на спектрометре Bruker DPX 300 (рабочая частота на ядрах <sup>1</sup>H и <sup>13</sup>C – 300.13 и 75.48 МГц соответственно) для растворов образцов в ДМСО-*d*<sub>6</sub>. Химические сдвиги в спектрах ЯМР <sup>1</sup>H измеряли по отношению к центральному сигналу остаточных протонов растворителя (δ 2.50 м.д.), а в спектрах ЯМР <sup>13</sup>C – по отношению к центральному сигналу атома углерода растворителя (δ 39.50 м.д.). Контроль за ходом реакций и чистотой получающихся продуктов осуществляли методом тонкослойной хроматографии на пластинках Silufol UV-254 (Kavalier, Чехословакия), Sorbfil (Россия) и Kieselgel F<sub>256</sub> (Merck, Германия) в системах хлороформ-метанол 9:1 и 5:1, пластинки визуализировали в парах иода и в ультрафиолетовом свете.

п-Толуолсульфиновую кислоту выделяли из ее натриевой соли, полученной по литературной методике<sup>20</sup>, подкислением насыщенного водного раствора последней соляной кислотой при 0 °С с последующей фильтрацией выпавшего осадка, промывкой его ледяной водой и сушкой над P<sub>2</sub>O<sub>5</sub>. Активированный диоксид марганца получали согласно процедуре, описанной в литературе<sup>12</sup>. Ацетилацетон очищали выдерживанием в течение 10 сут над безводным MgSO<sub>4</sub> с последующей перегонкой в вакууме. Ацетонитрил высушивали кипячением над пентаоксидом фосфора в течение 5-6 ч с последующей перегонкой и повторной перегонкой над гидридом кальция. Гидрид натрия (60%-ная суспензия в масле) перед использованием тщательно промывали сухим петролейным эфиром и высушивали в вакууме. Бензальдегид перегоняли в вакууме. Все другие реактивы использовали без дополнительной очистки.

Все приведенные выходы относятся к спектрально и хроматографически чистым продуктам.

Структуры всех синтезированных соединений подтверждены данными ИК, ЯМР <sup>1</sup>H и ЯМР <sup>13</sup>C спектроскопии.

**5-Ацетил-6-метил-4-фенил-2-цианимино-1,2,3,4-тетрагидропиримидин (1).** Смесь 0.1238 г (0.455 ммоль) соединения **6**, 0.0088 г (0.046 ммоль) моногидрата п-толуолсульфонокислоты и 2 мл ацетонитрила кипятят при перемешивании на магнитной мешалке в течение 1 ч 15 мин, растворитель удаляют в вакууме, к твердому остатку добавляют 5 мл воды, смесь с белым осадком

выдерживают при комнатной температуре в течение 3 ч 30 мин, осадок отфильтровывают, дважды промывают водой, высушивают. Получают 0.1057 г (91.4 %) соединения **1**. Т. пл. 249.5-250 °С (с разложением; из ацетонитрила).

#### **N-[(Тозил)(фенил)метил]-N'-цианогуанидин**

(2). К эмульсии 2.931 г (27.62 ммоль) бензальдегида в 150 мл воды при перемешивании на магнитной мешалке при комнатной температуре добавляют 4.313 г (27.61 ммоль) п-толуолсульфиновой кислоты (4). Полученную белую суспензию перемешивают 15 мин, далее добавляют 2.334 г (27.76 ммоль) мелко растертого цианогуанидина и 50 мл воды. Сметано-подобную реакционную массу выдерживают 7 сут при комнатной температуре в закрытой емкости, время от времени перемешивая ее содержимое. Осадок отфильтровывают, тщательно промывают водой, высушивают. Получают 5.577 г продукта, представляющего собой согласно данным <sup>1</sup>H ЯМР спектроскопии смесь гуанидина **2** и сульфоновой кислоты **4** в соотношении 49:51. Для удаления кислоты **4** этот продукт промывают охлажденным до 15 °С насыщенным водным раствором NaHCO<sub>3</sub> (20 мл), далее водой, высушивают. Получают 2.500 г (27.6 %) соединения **2**, которое используют в дальнейших реакциях без дополнительной очистки. Аналитический образец получают перекристаллизацией из ацетонитрила. Т. пл. 135.5-136 °С (с разложением; из ацетонитрила).

**5-Ацетил-4-гидрокси-4-метил-6-фенил-2-цианиминогексагидропиримидин (6).** К суспензии 0.0334 г (1.392 ммоль) гидрида натрия в 6 мл безводного ацетонитрила при перемешивании на магнитной мешалке в течение 3 мин добавляют раствор 0.1400 г (1.398 ммоль) ацетилацетона в 4 мл ацетонитрила. Через 5 мин к реакционной массе добавляют 0.4181 г (1.273 ммоль) соединения **2** и дополнительно 2 мл ацетонитрила. Полученную белую суспензию перемешивают 7 ч 30 мин при комнатной температуре, растворитель удаляют в вакууме, к твердому остатку добавляют 5 мл воды и 5 мл насыщенного водного раствора NaHCO<sub>3</sub>. Смесь с белым осадком выдерживают 16 ч при комнатной температуре, охлаждают, осадок отфильтровывают, промывают ледяной водой, высушивают. Получают 0.2892 г (83.4 %) соединения **6** в виде смеси двух диастереомеров в соотношении 92:8. Т. пл. 178.5 °С (с разложением, пена; из ацетонитрила)

**5-Ацетил-2-карбамоиламино-4-метил-6-фенилпиримидин (8).** Смесь 0.1031 г (0.405 ммоль) пиримидина **1**, 0.3566 г (4.102 ммоль) диоксида марганца и 15 мл ацетона кипятят в течение 20 ч, осадок отфильтровывают на плотном фильтре, промывают 30 мл ацетона. Объединенный фильтрат упаривают в вакууме досуха, к маслообразному остатку добавляют 5 мл петролейного эфира, охлаждают до 0 °С, растирают до порошкообразного состояния. Осадок отфильтровывают, промывают небольшим количеством петролейного эфира, высушивают. Получают 0.0798 г (72.8 %) соединения **8**. Т. пл. 204.5-205.5 °С (из толуола).

#### **5-Ацетил-4-метил-6-фенилпиримидин-2-амин**

(9). Смесь 0.4148 г (1.631 ммоль) пиримидина **1**,

1.4184 г (16.315 ммоль) диоксида марганца и 55 мл п-ксилола кипятят в течение 26 ч, осадок отфильтровывают на плотном фильтре, промывают 20 мл горячего п-ксилола. Объединенный фильтрат упаривают в вакууме досуха, к маслообразному остатку добавляют 10 мл петролейного эфира, охлаждают до 0 °С, растирают до порошкообразного состояния. Осадок отфильтровывают, промывают небольшим количеством петролейного эфира, высушивают. Получают 0.1714 г (46.2 %) соединения 9. Т.пл. 142.5-144 °С (из гексана).

### Библиографический список

- 1 Общая органическая химия, под ред. Бартон Д., Оллиса У. Д. Москва: Химия, **1985**. Т. 8. С. 121.
- 2 Гетероциклические соединения, под ред. Элдерфилда Р. Москва: ИЛ, **1960**. Т. 6. С. 200.
- 3 Hua H.-M., Peng J., Dunbar D. C., Schinazi R. F., Andrews A. G. C., Cuevas C., Garcia-Fernandez L. F., Kelly M., Hamann M. T. // *Tetrahedron*. **2007**. Vol. 63. P. 11179.
- 4 Chang L. C., Whittaker N. F., Bewley C. A. // *Journal of Natural Products*. **2003**. Vol. 66. P. 1490.
- 5 McCombie S. W., Tagat J. R., Vice S. F., Lin S.-I., Steensma R., Palani A., Neustadt B. R., Baroudy B. M., Strizki J. M., Endres M., Cox K., Dan N., Chou C.-C. // *Bioorganic and Medicinal Chemistry Letters*. **2003**. Vol. 13, P. 567.
- 6 Palani A., Shapiro S., Clader J. W., Greenlee W. J., Vice S., McCombie S., Cox K., Strizki J., Baroudy B. M. // *Bioorganic and Medicinal Chemistry Letters*. **2003**. Vol. 13. P. 709.
- 7 Matasi J. J., Caldwell J. P., Hao J., Neustadt B., Arik L., Foster C. J., Lachowicz J., Tulshian D. B. // *Bioorganic and Medicinal Chemistry Letters*. **2005**. Vol. 15. P. 1333.
- 8 Veronese A. C., Callegari R., Morelli C. F., Vincetiri C. F. // *Tetrahedron*. **1997**. Vol. 53. P. 14497.
- 9 Kuno A., Sakai H., Ohkubo M., Takasugi H. // *Chemical and Pharmaceutical Bulletin*. **1993**. Vol. 41. P. 163.
- 10 Kang F.-A., Kodah J., Guan Q., Li X., Murray W. L. // *Journal of Organic Chemistry*. **2005**. Vol. 70. P. 1957.
- 11 Yamamoto K., Chen Y. G., Buono F. G. // *Organic Letters*, **2005**. Vol. 7. P. 4673.
- 12 Fatiadi A. J. // *Synthesis*. **1976**. P. 65.
- 13 Fatiadi A. J. // *Synthesis*. **1976**. P. 133.
- 14 Шуталев А. Д., Кукса В. А. // *Химия гетероциклических соединений*. **1995**. С. 97.
- 15 Shutalev A. D., Kishko E. A., Sivova N. V., Kuznetsov A. Yu. // *Molecules*. **1998**. Vol. 3. P. 100.
- 16 Shutalev A. D., in *Proceedings of the Fourth International Electronic Conference on Synthetic Organic Chemistry (ECSOC-4)*, <http://www.mdpi.org/ecsoc-4.htm>, September 1-30, **2000**.
- 17 Cook M. J., Forbes E. J., Khan G. M. // *Chemical Communications*. **1966**. P. 121.
- 18 Katritzky A. R., Lagowski J. M., in *Advances in Heterocyclic Chemistry*, Katritzky A. R. (Ed.), New York: Academic Press, **1963**. Vol. 1. P. 339.
- 19 Stanovnik B., Tišler M., Katritzky A. R., Denisko O. V., in *Advances in Heterocyclic Chemistry*, Katritzky A. R. (Ed.), Amsterdam: Academic Press, **2006**. Vol. 91. P. 1.
- 20 Титце Л., Айхер Т. *Препаративная органическая химия*, Москва: Мир, **1999**. С. 92.